Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. J. Peiffer

Zur Neuropathologie eines schwachsinnigen Kindes mit Cystathionurie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Nobushige Nakayama
aus Okayama/Japan

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0045

Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. J. Peiffer

Zur Neuropathologie eines schwachsinnigen Kindes mit Cystathionurie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Nobushige Nakayama
aus Okayama/Japan

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

Berichterstatter: Professor Dr. med. J. Peiffer

Fotodruck PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG 1

II. PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES CYSTATHIONS 3

III. PATHOPHYSIOLOGIE DES CYSTATHIONS 6

IV. BERICHT EINER EIGENEN BETRACHTUNG 8

1. Aufnahmebefund in der Kinderklinik 8
2. Verlauf 8
3. Aminosäure-Analyse 9
4. Pathologisch-anatomische Befunde 9
5. Neuropathologische Befunde 10
   a) Befund der Hirnsektion 10
   b) Mikroskopischer Befund 10
   c) Elektronenmikroskopischer Befund 12

V. DISKUSSION 14

VI. ZUSAMMENFASSUNG 21

LITERATURVERZEICHNIS 22

I. EINLEITUNG

Der kindliche Schwachsinn konnte in den letzten 10 Jahren sowohl klinisch als auch morphologisch wesentlich differenziert werden. Während früher die Differentialdiagnose vorwiegend dem Ausschluß perinataler Schädigungen galt und morphologisch eine große Gruppe von "befundlosen Idiotien"(H. JACOB 1955) übrigblieb, gelang es der biochemischen Forschung und genauerer histochemischer Methodik, eine Reihe von früher nicht differenzierbaren und klassifizierbaren Krankheiten klar zu umschreiben und abzutrennen. Auf dem Gebiet des Lipoidstoffwechsels kam es dabei zu einer genaueren Gliederung der amaurotischen Idiotien (SEITELBERGER et al. 1957, 1958, NORMAN et al. 1964, ARONSON et al. 1955,1958) und der Leukodystrophien einschließlich der Pelizaeus-Merzbacher'schen Krankheit (PEIFFER 1959,1962,1963, HAGBERG und SOURANDER 1963, NORMAN et al. 1947,1961,1966 SEITELBERGER 1954,1960). Beziehungen zu den Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechselstörungen ergaben sich bei der Untersuchung der Myoklonus-Epilepsie (SEITELBERGER, JACOB, PEIFFER und COLMANT) (1964). Am stärksten in Fluß ist die Forschung auf dem Gebiet der Stoffwechselstörungen der Aminosäuren. Das Paradigma dieser Stoffwechselstörungen ist die Phenylketonurie (BICKEL und GRÜTER 1962, LINNEWEH 1962,1963). Diese Krankheit ist vor allem deswegen von so großer Bedeutung, weil es hierbei nicht nur gelang, die Diagnose mit entsprechenden biochemischen bzw. biologischen Untersuchungsmethoden intra vitam zu sichern, sondern weil mit der Erkenntnis des Enzymdefektes sich hier auch eine Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung durch eine entsprechende Diät ergab. Einen ähnlich erfreulichen Schritt bedeutet die Erforschung der Ahorn-Sirup-Krankheit (zuerst MENKES 1959,1960,1962). Neben diesen beiden bedeutungsvollsten Krankheiten des Aminosäurenstoffwechsels konnte im Laufe der Jahre eine ganze Reihe weiterer Krankheiten bestimmt werden, bei denen z.T. nur der klinische Nachweis des abnormen Aminosäurenspektrums gelang, von denen z.T. aber auch neuropathologische Untersuchungen vorliegen, so bei der Glycinose (DIEZEL 1964) und der Homocystinurie (GIBSON et al. 1964).

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Cystathionurie, einer ebenfalls durch einen Enzymdefekt verursachten Stoffwechselstörung der Aminosäuren, von der bisher erst ein Fall mit morphologischer Untersuchung bekannt wurde, der außerdem insofern ungewöhnlich ist, als er eine 64jährige Frau betrifft. Der Fall ist insofern problematisch, als der Nachweis einer Cystathionurie noch nicht mit einem Krankheitsbild Cystathionurie zu identifizieren ist.

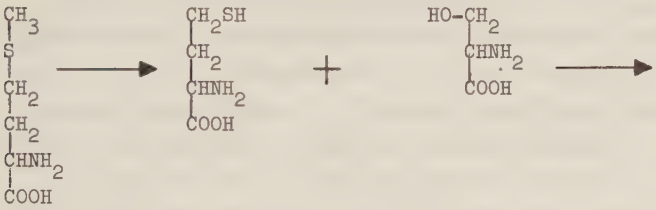
Von den bisher bekannt gewordenen Fällen idiopathischer Cystathionurie (SHAW et al. 1967, HARRIS et al. 1959, FRIMPTER et al. 1963, BERLOW 1966, MONGEAU et al. 1963, PERRY et al. 1967, WHELAN and SCRIVER 1968) war die eine Hälfte geistig normal, die andere Hälfte mehr oder weniger schwachsinnig. Häufig bestanden andere Anomalien (Phenylketonurie, Diabetes insipidus, Thrombocytopenie), die eine genauere Untersuchung veranlaßten. Aus diesem Grunde kann noch nicht gesagt werden, ob die Cystathioninurie zu einer Schädigung des Gehirns führt oder ob sie eine harmlose Anomalie ist, und die bisher bekannt gewordenen Fälle nur dadurch zur Beobachtung kamen, weil sie wegen einer auffälligen Symptomatik genauer untersucht wurden.

Eine symptomatische Cystathioninurie wurde in den letzten Jahren häufig beobachtet - bei Neuroblastomen (GJESSING 1966), bei primären bösartigen Lebertumoren (GJESSING and MAURITZEN 1965, VOÛTE and WADMAN 1968), bei Vitamin B6-Mangel (SCRIVER and HUTCHISON 1963) und unter Thyroxinbelastung (GJESSING 1964).

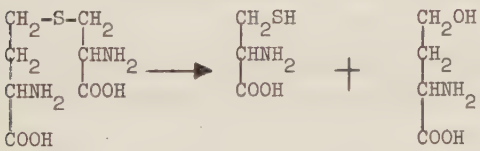
Eine sekundäre Cystathioninurie im vorliegenden Fall ist nicht auszuschließen, da nicht alle Urinproben Cystathionin enthielten.

II. PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES CYSTATHIONS

Die schwefelhaltige Aminosäure Cystathion entsteht als ein Zwischenprodukt des Intermediärstoffwechsels im Verlauf der Synthese von Cystein aus Homocystein und Serin, die ihrerseits wieder zum Abbauweg des Methionins gehören.



Methionin Homocystein Serin



Cystathion Cystein Homoserin

Die Konzentration des Cystathions im Körper ist mit Ausnahme des Gehirns sehr niedrig. Vor allem bei niederen Wirbeltieren weist es im Gehirn eine hohe Konzentration auf, die im Menschen und Affengehirn relativ etwas geringer ist (TALLAN et al. 1958, OKUMURA et al. 1960, BRENTON et al. 1965). Die normale Konzentration des Cystathions im menschlichen Gehirn beträgt 22,5 bis 55,6 mg/100 g Feuchtigkeit, in Leber und Nieren dagegen weniger als 1 mg/100 g (TALLAN et al. 1958). Nach diesen Autoren vermindert sich der Cystathiongehalt mit zunehmendem Zeitintervall zwischen Tod und Untersuchung nicht, akkumuliert im Gegenteil eher, was dafür sprechen könnte, daß die Cystathionase im

menschlichen Gehirn sehr labil ist. Entsprechende Untersuchungen von Cystathion an frischem Biopsiematerial wurden von SHIMIZU, KAKIMOTO und SANO (1966) vorgenommen. Verglichen wurde das Ergebnis bei sofortiger Homogenisierung mit den Werten bei Homogenisierung nach 10 Stunden. An 2 Fällen fanden sich hierbei keine nennenswerten Unterschiede. Auch nach den Untersuchungen von TALLAN und Mitarb. (1958), GERRITSEN und WAISMANN (1964), BRENTON und Mitarb. (1965) war die Cystathion-Konzentration prä- und post mortem fast unverändert.

Als Nachweismethode diente ursprünglich eine von MOORE und STEIN (1954) angegebene Methode mit Ionenaustauschchromatographie und Färbung mittels der Ninhydrin-Reaktion. Diese Reaktion ist aber sehr unspezifisch. Einen wesentlichen Fortschritt in methodischer Hinsicht bedeutete die von SHIMIZU, KAKIMOTO und SANO (1966) angegebene Art der Aufarbeitung. Die Methode beruht a) auf der Trennung des Cystathion aus anderen Thioestern durch Ionenaustauschchromatographie, b) auf Reaktion mit Jodplatinreagenz, das Stärkepulver enthält, das später als Indikator bei der Titration dient, schließlich c) auf der titrimetrischen Bestimmung des Jods mit Thiosulphatlösung.

Der erste Cystathion-Konzentrationsnachweis im Gehirn wurde von OKUMURA, OTHUKI und KAMEYAMA (1960) geführt. Dabei ergaben sich folgende Werte:

Gehirnabschnitte:	Frontallappen	Corpus Callosum	Nucleus Dentatus	Hypothalamus	Medulla Oblongata
Cystathionkonz.: (in mg/100 g wet weight)	1,7	9,5	2,3	3,3	5,3

Besonders hoch war die Konzentration also im Balken.

Ein ähnlicher Vergleich der topographischen Verteilung wurde von SHIMIZU, KAKIMOTO und SANO (1966) unternommen. Die weiße Substanz zeigte sich hierbei als wesentlich reicher an Cystathion als die graue Substanz mit Ausnahme von Thalamus und Nucleus lentiformis. Parietal und occipital fanden sich subcortical die höchsten Werte. OKUMURA und Mitarb. (1960) fanden, daß der Cystathion-Gehalt parallel zur onto- und phylogenetischen Entwicklung ansteigt.

III. PATHOPHYSIOLOGIE DES CYSTATHIONS

Gegenüber den obenerwähnten Normwerten fanden sich unter pathologischen Bedingungen, so bei Hirntrauma, Hämangiomen oder auch bei Hirntumorträgern der Cystathion-Gehalt des Gehirns erhöht (OKUMURA und Mitarb. 1960, SHIMIZU und Mitarb. 1966).

3jähriges Mädchen mit Hirntumor	43,2 mg/100 g wet weight
17jähriger Junge mit Hirntumor	19,4
18jähriges Mädchen mit tuberöser Sklerose	46,0
35jähriger Mann mit genuiner Epilepsie	3,5

Fälle	Alter	Geschlecht	Krankheit	Lokalisation	Cystathion (µg/g)
1.	43	M	Astrocytom	Frontal	318
2.	26	M	Hämangiom	Occipital	349
3.	22	M	Hirntrauma	Temporal	511
4.	34	F	Acusticus-neurinom	Kleinhirn	220
5.	43	F	Meningiom	Occipital	281

Es gibt also "unspezifische" Cystathionerhöhung bei einer Reihe von Erkrankungen.

Daneben gibt es aber auch Fälle, bei denen die Cystathionerhöhung offenbar nicht rein "unspezifisch" angesehen werden kann. Hierher gehört wahrscheinlich die Beobachtung von HARRIS, PENROSE und THOMAS (1959) an einer 64jährigen Patientin, bei der die Ausscheidung von Cystathion im Urin erhöht war. Diese Patientin schied etwa 500 mg/die mit dem Urin aus. Diese Menge stieg auf perorale Methioningabe (5 g) noch an.

HARRIS und Mitarb. fanden beim Bruder und dem Vetter ihrer Patientin ebenfalls eine leichte Vermehrung der Cystathion-Ausscheidung, was sie als positiven Heterozygotentest werteten. Hier war also eine spezifische Aminosäuren-Stoffwechselstörung mit genetischer Verankerung angenommen worden.

Als Ursache der Cystathionurie ist ein Block in der Synthese von Cystein und Homoserin anzunehmen. Er konnte beim Menschen gesichert werden. Wahrscheinlich kommt er bei Vitamin B_6-Unterernährung vor (FOURMANN et al. 1966 und FRIMPTER 1965).

IV. BERICHT EINER EIGENEN BETRACHTUNG

Ralf B. (Nr. 260/66). Geb. 30. 3. 66, gest. 9. 5. 66.
Klinische Diagnose der Universitäts-Kinderklinik Tübingen: Herzvitium. Verdacht auf Cystathionurie.

Es handelt sich um das 3. Kind aus einer nicht blutsverwandten Ehe und einer von vergleichbaren Krankheiten freien Familie.
Der Schwangerschaftsverlauf war normal. Das Kind wurde aus Vorderhauptslage entbunden. Bei der Geburt fiel ein erbsbreiartiges Fruchtwasser auf. Das Kind war nach der Geburt etwas zyanotisch und kam deswegen unter das Sauerstoffzelt. Häufige Entleerung gelber Flüssigkeit aus Mund und Nase. Am Morgen nach der Geburt ausgesprochene Tachypnoe. Rasselgeräusche über beiden Lungen, deutliches Nasenflügeln. Sofort stark zunehmende Zyanose, sobald der Sauerstoff vermindert wurde. Leichter Ikterus neonatorum.

1. Aufnahmebefund in der Kinderklinik

Tiefsitzende, dysplastische Ohrmuscheln. Leber 1 QF unter dem rechten Rippenbogen. Breiiges, gelbliches Sekret aus beiden Nasenlöchern, rötlich entzündete Naseneingänge. Hoher, spitzer, asymmetrischer Gaumen. Mikrognathie. Im EKG zunehmende Rechtshypertrophie und Muskelschädigung im Bereich des rechten Ventrikels. Serologische Befunde auf Toxoplasmose,Listeriose und Lues negativ.

2. Verlauf

Erhebliche rezidivierende respiratorische Azidose, die jeweils durch Natriumlactatgaben ausgeglichen werden konnte. Durch Choanalstenose und Rhinitis war diese Azidose nicht ausreichend erklärt. Am 15. Lebenstag leises systolisches Herzgeräusch. Entwicklung einer Colidyspepsie und einer Überempfindlichkeit gegen Kuhmilch.

3. Aminosäure-Analyse

Die Identifizierung des Cystathionins im Urin erfolgt durch:

1. Säulenchromatographie nach SPACKMANN, STEIN und MOORE (1958), wobei das pH des 2. Puffers von 4,25 auf 3,90 herabgesetzt wurde zur besseren Trennung von Cystathion und Methionin. (Bio-Cal Aminosäure-Autoanalyzer, Harz: A5, Säulenausmaße: 0,9 x 56 cm, Säulentemp. 30° C bis zum Erscheinen von Cystin, anschließend bis zum Ende der Analyse 53° C, Puffer A; Citratpuffer, pH 3,25, 0,2 n; Puffer B, Citratpuffer, pH 3,90, 0,2 n).

2. Dünnschichtchromatographie auf mikrokristalliner Cellulose (Cellulose-Fertigplatten der Fa. Merck) in 2 zweidimensionalen Systemen (BREMER, NÜTZENNAGEL und BICKEL 1959); Anfärbung mit Ninhydrin und Hexachloroplatinat. Außerdem wurde der Urin mit Perameisensäure oxydiert und anschließend dünnschichtchromatographisch analysiert.
   Die fragliche Substanz reagierte positiv mit Ninhydrin und Hexachloroplatinat, wanderte in beiden Fließmittelpaaren entsprechend zugesetztem Cystathionin und entsprach nach der Oxydation in ihrer Wanderungsgeschwindigkeit Cystathioninsulfoxyd.

   In 2 Urinen wurden folgende Mengen Cystathionin ausgeschieden:
   1,15 mMol/g Kreatinin
   5,91 mMol/g Kreatinin
   Diese Ausscheidung entspricht quantitativ der Ausscheidung bei den bisher beobachteten Fällen von Cystathionurie.

4. Pathologisch-anatomische Befunde

Ventrikelseptumdefekt mit Hypertrophie und Dilatation der rechten Herzkammer. Relative Hypoplasie des linken Ventrikels und weit offener Ductus Botalli. Chronische Stauungslunge mit reichlichen Herzfehlerzellen. Herdförmige Pneumonie. Mikrognathie. Choanalstenose links mehr als rechts. Asymmetrische, nach links verlagerte Hufeisenniere mit Hypoplasie des rechten Anteils und Hydronephrose sowie Hydroureter

der linken Hälfte bei regelrecht ausgebildetem Trigonum vesicae. Pflaumengroße, dünnwandige Cyste der Cauda pancreatis. Reaktive Granulocytopoese in der Leber. Leistenhoden beiderseits. Anasarka, vor allem im Bereich der Extremitäten.

5. Neuropathologischer Befund

a) Befund der Hirnsekretion (Prof. Dr. Peiffer):

Gewicht formolfixiert 350 g. Das Gehirn zeigt bei Betrachtung von außen keine Besonderheiten. Auf den Frontalschnitten zeigt sich ein makroskopisch unauffälliges Gehirn ohne Erweiterung der inneren Hirnkammern. Die weiße Substanz ist weitgehend marklos. Lediglich im Occipitalbereich findet sich eine leicht graubraune Zeichnung des Marklagers. Ebenso sind die zentralen Anteile der Brückenhaube und des Bodes des 4. Ventrikels leicht graubraun verfärbt. Die Pyramidenbahn ist offensichtlich noch nicht bemarkt.

b) Mikroskopischer Befund

Man erkennt an dem formolfixierten Gewebe eine geringfügige, fraglich artefizielle Auflockerung an der Rindenmarkgrenze. Beiderseits in den Ventrikelwinkeln und im subependymären Gewebe finden sich noch stark entwickelte Keimlager (Abb. 1). Diese bestehen aus 2 Zelltypen: Einmal aus rundlichen, etwas größeren, chromatinarmen Kernen mit gering ausgeprägtem Plasmaleib, zum anderen aus kleineren, stark chromatinhaltigen Kernen. Derartige Zellen aus der Glio- und Neuroblastenreihe liegen auch dicht an der basalen Umfassung des Putamens, ebenso an der medialen Konvexität des Striatums, ferner um den Mandelkern herum und in Ventrikelnähe bis in den Schläfenlappen hinein. In der Nähe gelegene Gefäße besitzen perivaskuläre Infiltrate derartiger Zellen, die auf den ersten Blick wie Lymphocyteninfiltrate aussehen (Abb. 2), sich aber bei genauer Betrachtung als Keimlagerresiduen enthüllen. Entsprechend dieser unzureichenden Abwanderung von Keimzellen zur Peripherie hin ist die Rinde vielfach noch unzureichend entwickelt. Man findet verschiedentlich noch Reste der akzessorischen, subpialen Keimschicht und eine unscharfe Begrenzung zwischen Pia und Arachnoidea (Abb. 3). Gliafasern und kollagene Bindegewebsfasern

lassen sich in der zellreichen Übergangszone nicht immer eindeutig voneinander differenzieren, da auch die Gliafasern bei van Gieson-Färbung eine bräunlich-rosa Tönung gewinnen können. Im subcorticalen Mark finden sich zahlreiche Nervenzellen im Sinne der Migrationshemmung. Am Besten entwickelt ist im allgemeinen die innere Körnerzellschicht, vielfach auch die äußere Körnerzellschicht, letzteres vor allem in den basalen Rindenabschnitten des Schläfenlappens. Während die äußere Körnerschicht im allgemeinen gut erhalten ist, findet sich in den spärlicher besiedelten Pyramidenzellschichten und in der inneren Körnerzellschicht an weiteren Strecken eine leichte Gewebsauflockerung, vorwiegend in Form von perizellulären Höfen. Der Grad eines echten Status spongiosus wird nicht erreicht. Nervenzellausfälle sind nicht zu beobachten, auch nicht innerhalb des gut ausgebildeten Ammonshornes. Die Stammganglien sind intakt. Die Markscheiden sind innerhalb des Pallidums ausreichend entwickelt, ferner innerhalb der inneren Kapsel in Pallidumnähe und an den zum mediobasalen Schläfenlappen zuleitenden Fasern, während die das Striatum und den Thalamus umgebenden Fasern noch nicht ausreichend bemarkt sind. Das Hemisphärenmark ist nur schattenhaft angefärbt. Eine intracorticale Markentwicklung fehlt noch völlig. Entsprechend der noch im Gange befindlichen Myelinisation befindet sich ein starker Gliazellreichtum innerhalb des Markes, wobei die Gliazellen häufig einen derartigen Plasmaleib von runder bis ovaler Gestalt aufweisen. Fettschnitte zeigen, daß dieser Zelleib sudanophile Substanzen enthält. Pathologische metachromatische Substanzen fehlen. Eine abnorme Gliafaserproduktion läßt sich ebenfalls nicht nachweisen. Die Ependymzellen weisen vielfach noch deutliche Flimmerhaare auf. Mehrfach trifft man aberrierende Ependymschläuche subependymal, wobei auch in diesen Schläuchen noch zentralwärts gerichtete Flimmerhaare zu beobachten sind. Der Plexus chorioideus enthält Ansammlungen plasmazellähnlicher Elemente mit rundem bis ovalem Kern, jedoch ohne Radspeichenstruktur, und mit ausgeprägtem Plasmaleib. Zwischen dem Plexusepithel und diesem aufsetzend finden sich zahlreiche derartiger großer Rundzellen, die den im Liquor als Monozyten oder auch als Lymphoblasten ansprechbaren Zellen entsprechen.

Im Kleinhirn besteht durchgehend noch die accessorische Körnerschicht. Die normale Körnerschicht weist im Bereich des Flocculus eine Abblassung und Auflockerung auf. Im übrigen ist die Rinde aber einschließlich der Purkinjezellen normal gestaltet. Auch die inneren Kleinhirnkerne sind unauffällig. Das Gleiche gilt für die Schnitte durch das verlängerte Mark und durch die Rinde. Abgesehen von reichlichen aberrierenden Ependymschläuchen in der Umgebung des Aquäduktes sind keine krankhaften Veränderungen zu sehen. Das Rückenmark ist altersgemäß entwickelt. Der Nervenzellbestand entspricht der Norm.

c) Elektronenmikroskopische Befunde (Univ.Doz.Dr. Schlote)

Entnahme eines Gewebsstückes aus der Parietalrinde (90 Minuten post mortem).
Fixierung in 1%iger gepufferter (Veronalacetat-Puffer) Osmiumtetroxydlösung, 1 Std.
Waschen in der Pufferlösung, 1 Std.
Aufsteigende Alkoholreihe, Einbettung in Vestopal W.
Nachkontrastierung der Dünnschnitte mit konzentrierter alkoholischer Uranylacetat-Lösung.
Ultramikrotom: LKB Ultrotome.
Elektronenmikroskop: EM 9 ZEISS.

Strukturerhaltung gut.
Allgemeine Dissoziation der Zellfortsätze im Neuropil, Erweiterung der extracellulären Räume (Abb. 4). Wahrscheinlich Flüssigkeitsentzug aus den Zellfortsätzen während der Entwässerung des Gewebes. Da die Zellteile (Cytoplasma) im kindlichen ZNS besonders wasserreich sind, kann der Flüssigkeitsentzug zu der vorliegenden Volumenminderung (Schrumpfung) mit kompensatorischer Erweiterung der extracellulären Räume führen.
Keine allgemeine Schwellung der Astrocytenfortsätze, nur stellenweise mäßige Schwellung perivasculärer Astrocytenfortsätze (Abb. 5), die mit einem sehr geringen präfinalen Hirnödem vereinbar wäre. Da eine

Schwellung der interstitiellen Astroglia (Neuropil) völlig fehlt, kann eine Veränderung im Sinne des astrocytären Status spongiosus der grauen Substanz nach den vorliegenden Schnitten von der parietalen Hirnrinde, wenn diese als repräsentativ angesehen werden, ausgeschlossen werden.

Auffällig ist die sehr geringe Zahl axodendritischer Synapsen (Abb.6). Vergleichsmaterial steht zwar nicht zur Verfügung, jedoch ist post partum mit einer größeren Synapsenzahl zu rechnen. Der Befund kann als Ausdruck eines Entwicklungsrückstandes bei sonst normal differenzierten Rindenstrukturen interpretiert werden. Die Zunahme der Synapsenzahl nach der Geburt ist von der Art der Aufnahme und Verarbeitung äußerer Reize abhängig.

Axosomatische Synapsen sind nicht nachweisbar. Sie entwickeln sich stets später als die axodendritischen Synapsen (Hemmwirkung).

V. DISKUSSION

Sieht man zunächst von der Frage ab, ob der Cystathionurie, die bei unserem Patienten nachgewiesen werden konnte, eine pathologische Bedeutung zukommt, ob sie insbesonders unspezifisch, symptomatisch oder Ausdruck einer wohldefinierten Aminosäurenstoffwechselstörung ist, so bleibt zunächst die Frage, wie die klinischen Symptome, die auf Cerebralschädigung hinwiesen, mit dem erhobenen neuropathologischen Befund zu korrelieren sind und wie dieser formalgenetisch zu deuten ist. Die histologische Untersuchung ergab Veränderungen, die zwei verschiedenen Komplexen zuzuordnen sind.

1.) Zeichen einer Entwicklungshemmung (stark entwickelte Keimlager, liegengebliebene Matrixzellen um Seitenventrikel und innerhalb des Marklagers, im subcorticalen Mark liegengebliebene Nervenzellen, unvollkommene Markausreifung und ähnliches).

2.) Zeichen einer leichten Schrankenstörung (geringfügige spongiöse Auflockerung in den inneren Rindenschichten des Großhirns und in der Körnerschicht des Kleinhirns).

Zunächst kann gesagt werden, daß die spongiösen Auflockerungen, die allerdings nirgends stärkere Grade erreichen, sicher jüngeren Datums sind als die Entwicklungsstörungen. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind die letzteren nicht nur dadurch zu erklären, daß es kurz nach der Geburt zu einer starken Verzögerung der weiteren Hirnentwicklung kam. Dies gilt vor allem für die akzessorische subpiale Zellschicht der Großhirnrinde, für die Zellhaufen an der Basis der Stammganglien und für die an entzündliche Infiltrate erinnernden perivaskulären Keimzellansammlungen (die Bezeichnung Keimzelle sei hier gemeinsam für Neuroblasten und Glioblasten gewählt). Das Bestehenbleiben der accessorischen Körnerschicht der Kleinhirnrinde, die Migrationshemmung der Nervenzellen mit deren Liegenbleiben in den subcorticalen Markzungen sowie ein restliches Keimlager um die Ventrikelwinkel wäre dagegen bei einem achtwöchigen Säugling noch als normal oder als nur geringfügige Retardierung der postnatalen Entwicklung anzusprechen.

Die cerebralen Entwicklungsstörungen sind wahrscheinlich den nachgewiesenen Herzmißbildungen, den Ohr- und Gesichtsschädelfehlbildungen an die Seite zu stellen. Trotzdem ist aber auch zu fragen, ob es Parallelen für eine derartige Kombination von Entwicklungsstörungen mit einer Tendenz zur spongiösen Gewebsauflockerung im Hirngewebe gibt, so gering diese hier auch ausgeprägt ist. Derartige morphologische Syndrome sind bekannt von verschiedenen enzymatisch bedingten Störungen des Aminosäurenstoffwechsels. Ihr Grad variiert dabei erheblich parallel zu der mehr oder weniger starken Verminderung der Lebenserwartung. Am intensivsten sind die morphologischen Schädigungen bei der unbehandelten Ahorn-Sirup-Krankheit (Leucinose).Dieses Krankheitsbild wurde erstmals von MENKES und Mitarb. (1954) beschrieben. Die ersten klinischen Symptome treten bereits um den 3. bis 5. Lebenstag auf. Der Name stammt von dem eigentümlichen Geruch, der vom Urin der Kinder ausgeht und der von den amerikanischen Autoren mit dem in den Vereinigten Staaten bekannten Ahorn-Sirup verglichen wurde. Unbehandelt sterben die Kinder gewöhnlich innerhalb des ersten Lebensjahres unter den Zeichen einer schweren cerebralen Erkrankung mit dem Endzustand einer Enthirnungsstarre. Im Urin kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Valin, Leucin und Isoleucin, die auch im Blutserum erhöht sind. Als nur unter pathologischen Bedingungen auftretende Aminosäure wird Alloisoleucin nachgewiesen. Diese verzweigtkettigen Aminosäuren können nur bis zur Ketosäure abgebaut werden, während der nächste Schritt, die irreversible oxydative Dekarboxylierung zur nächst niedrigen Fettsäure blockiert ist. Dadurch sind nicht nur die nicht abbaufähigen Aminosäuren selbst, sondern deren Ketosäuren (Ketoisokapronsäure, Ketobetamethyl-Valeriansäure, Ketoisovaleriansäure) erhöht. Wahrscheinlich sind diese Substanzen es, die toxisch auf das Nervensystem einwirken. Morphologische Befunde wurden McKENSY and WOOLF (1959) DANCIS et al. (1959,1960, 1963), SILBERMAN et al. (1961), DIEZEL und MARTIN (1964), SCHMIDT, BENEKE und PEIFFER (1965), PEIFFER und SOLCHER (1965) erhoben. Bei den unbehandelten Fällen bestanden ausgeprägte spongiöse Auflockerungen an der Rinden-Markgrenze des Großhirns und an den Grenzzonen der markreichen Gebiete der Stammganglien, ferner in der Substantia nigra,

an den Hirnschenkeln und in den lateralen Kerngebieten von Brücke und verlängertem Mark. Als Zeichen der Entwicklungshemmung lag reichlich Keimmaterial um die Ventrikel und im Kielstreifen der Hinterhörner. Im ganzen Marklager waren zahlreiche einzel liegende Nervenzellen im Sinne der Migrationshemmung verstreut (s. die drei letztgenannten Arbeiten und unpublizierte Fälle von PEIFFER). Ein schwerer Status spongiosus des Kleinhirnmarklagers wie ihn PEIFFER und SOLCHER beschrieben, war nur bei dem unbehandelten Fall sichtbar. Je früher und je intensiver sich die diätetische Behandlung auswirkte, desto geringer wurden die obengenannten Hirnveränderungen.

Ähnlich sind die Veränderungen bei der Phenylketonurie, der erstmals von FÖLLING 1934 beschriebenen Krankheit, die gewissermaßen zum Modellfall derartiger Stoffwechselstörungen der Aminosäuren wurde. Hier ist die Oxydation von Phenylalanin zu Tyrosin durch Mangel der Phenylalaninoxydase blockiert. Die Ansammlung von Brenztraubensäure und von Phenylalanin wirkt sich im Sinne der kompetitiven Hemmung auch auf andere Aminosäuren aus (LINNEWEH und Mitarb. 1962). Im Serum wie im Urin finden sich die pathologisch angereicherten Aminosäuren und deren Abbauprodukte Phenylessigsäure und Phenylmilchsäure. Der Hirnbefund ähnelt bei dem von POSER und VAN BOGAERT (1959) untersuchten Fall hinsichtlich des Status spongiosus der Ahorn-Sirup-Krankheit, allerdings mit topographischer Akzentuierung auf dem Mark einschließlich des Balkens (s. auch die von MALAMUD 1966 geschilderten Fälle). Dementsprechend fanden alle Autoren eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Entmarkung (SANDER 1951, BENDA 1952, CORSELLIS 1953, SCHOLZ 1957, POSER und VAN BOGAERT 1959, CROME 1960, BECHAR, BORNSTEIN u.a. 1963, MALAMUD 1966). Im Verhältnis zur Entmarkung war das Vorkommen sudanophiler Abbauprodukte gering, wenn diese auch mehrfach nachgewiesen werden konnten. Der Entmarkung entsprach eine deutliche Fasergliose, deren Ausmaße sogar manchmal das der Entmarkung übertraf. Neben diesen Markschäden wiesen zahlreiche Fälle Entwicklungsstörungen mit Pachygyrie oder Mikropolygyrie auf (MALAMUD).

Die Homozystinurie erinnert morphologisch in stärkerem Grade an die

Ahorn-Sirup-Krankheit. Homozystin entsteht hier im Verlauf des Methioninabbaus. Es wird durch einen Mangel an der Cystathionsynthetase nicht wie üblich zu Cystathion abgebaut. Die schwefelhaltige Aminosäure wird bereits in den ersten Lebenswochen in großen Mengen durch den Urin ausgeschieden (SHI MING CHOU und WEISSMANN 1965). In den bisher etwa 25 bekannten Fällen gehörten eine psychische Retardierung, Linsendislokationen, Genua Valga, Skelettdeformitäten, Krampfanfälle und eine Neigung zu Thromboembolien zum klinischen Bild. Morphologische Befunde stammen von SHI MING CHOU und WEISSMANN (1965), von CARSON, DENT und Mitarb. (1965), von DUNN und Mitarb. (1966) sowie von GIBSON, CARSON und NEILL (1964). Alle Autoren berichteten über Mißbildungen in Form von Mikropolygyrien, Balkenhypoplasien oder Nervenzellheterotopien. In den tiefen corticalen Schichten fanden sich histologisch hypertrophe Astrozyten von Alzheimer II Typ. In diesen tieferen Rindenschichten bestand ein Status spongiosus (SHI MING CHOU und WEISSMANN). Das Marklager wies eine massive Proliferation von Astrozyten auf (DUNN und Mitarb.). Die Akzentuierung des Status spongiosus an der Rinden-Markgrenze entsprach der Lokalisation bei der Ahorn-Sirup-Krankheit. Sie war ähnlich wie beim Brenztraubensäure-Schwachsinn von einer Markabblassung begleitet. Stammganglien und Kleinhirnmark waren ebenso wie bei der Ahorn-Sirup-Krankheit erheblich betroffen (spongiöse Veränderungen, geringfügige Entmarkung). SHI MING CHOU und WEISSMANN weisen auf diese Lokalisation an der Grenze von weißer und grauer Substanz ausdrücklich hin. Sie gilt auch für das Rückenmark. In den am stärksten spongiös umgewandelten Partien war histochemisch ein Mangel an Sulfhydril und Disulfitgruppen nachweisbar.

Als weitere Krankheit des Aminosäurenstoffwechsels ist die Glycinose zu nennen. Diese Krankheit wurde 1958 erstmals von CHILDS und Mitarb. (1961) beobachtet. Auch hier kommt es bereits in den ersten Lebenswochen zu Krämpfen, Myoklonismen, einer Muskelatonie, Erbrechen und Exsikose, Acidose und Ketonurie. Die geistige Entwicklung ist stark verzögert und endet in Schwachsinn. Der Glycingehalt kann in Serum und Harn um das 20fache erhöht sein (SCHREIER und MÜLLER 1964). Morphologische Untersuchungen liegen vor von DIEZEL (1964) bzw. DIEZEL und

MARTIN (1966), von NYHAN und Mitarb. (1962,1963), ferner von TADA und Mitarb. (1963). NYHAN fand doppelseitige symmetrische encephalomalacische Bezirke im Pallidum und Putamen, DIEZEL eine ausgeprägte Reifungsschädigung der Markscheiden an seinem nur wenige Tage alt gewordenen Fall. Die Störung muß nach DIEZEL und MARTIN schon im Fetalleben begonnen haben, fehlen doch auch die normalerweise zum Zeitpunkt der Geburt bereits myelinisierten, stammesgeschichtlich alten Bahnen. Neben diesen Zeichen einer Entwicklungshemmung bestand wiederum in der weißen Substanz ein feinporiger Status spongiosus. Als Besonderheit des DIEZEL'schen Falles ist der Nachweis doppelbrechender Substanzen in den spongiösen Hohlräumen zu erwähnen. Diese Kristallniederschläge erinnern an das von der Cystinose her bekannte Bild. Ähnliche doppelbrechende Substanzen wurden auch in den großenteils vakuolisierten Leberzellen angetroffen. Unterschiede zwischen Ahorn-Sirup-Krankheit und Glycinose sahen DIEZEL und MARTIN in der Speicherung feinkörniger sudanophiler Lipoide in den Oligodendrogliazellen bei der Glycinose, während diese bei der Ahorn-Sirup-Krankheit fehlten. Andererseits wies die Ahor-Sirup-Krankheit innerhalb der spongiösen Hohlräume eine eiweißreiche Flüssigkeit auf, die sich bei der Glycinose nicht nachweisen ließ. Die Störung der Myelogenose war bei der letzteren ausgeprägter.

DIEZEL und MARTIN verwiesen auf die Möglichkeit, das manche der als "spongiöse Dystrophie des Nervensystems" beschriebenen Fälle in Wirklichkeit unerkannte Störungen des Aminosäurenstoffwechsels darstellen.

Störungen des Prolin- oder Methioninstoffwechsels z.B. (SCHAFFER und Mitarb. 1961) seien ohne weitere Erläuterung erwähnt, ferner das Lowe-Syndrom, bei dem eine enzymatische Störung des Aminosäurenstoffwechsels noch nicht nachgewiesen werden konnte, das aber wahrscheinlich doch in den Kreis der bis jetzt aufgezählten Krankheiten zu zählen ist. Bei dieser ebenfalls mit einer verzögerten geistigen Entwicklung, Schwachsinn, mit Acidurie, herabgesetzter renaler Ammoniumbildung sowie mit einem Hydrophthalmos verbundenen Krankheit bestehen morphologische Untersuchungen von CHUTORIAN und ROWLAND (1966) sowie von HOOFT, VALCKE,

HERPOL, VAN BOGAERT und GUAZZI (1966). Während die von COWEN vorgenommene neuropathologische Untersuchung des CHUTURIAN'schen Falles keinen krankhaften Befund ergeben hatte, beschrieb HOOFT eine deutliche Fasergliose im Mark, vor allem aber subcortical und an der Rindenmarkgrenze, schon makroskopisch durch eine leichte Graufärbung und diffuse Sklerosierung bemerkbar. Die Glia war im Marklager in Form einer diffusen isomorphen Fasergliose vermehrt. Die perivaskulären Räume und zahlreiche perigliöse Räume waren im Marklager erweitert. Eine spongiöse Gewebsauflockerung im Sinne des Status spongiosus wird nicht erwähnt, wohl aber die perivaskulären Hohlräume ähnlich wie beim Ödem. HOOFT und Mitarb. sprechen von einer Dysmyelinisation mit Gliose. Ihre Befunde ähneln insofern eher dem Brenztraubensäureschwachsinn als der Ahorn-Sirup-Krankheit, der Homozystinurie oder der Glycinose. Stärker ist allerdings die Erweiterung der perivaskulären Räume in dem von BARGETON untersuchten Fall, der von HABIB und Mitarb. (1962) publiziert wurde. Der von McCANCE und Mitarb. (1960) erwähnte erste Fall zeigte außer einer Kleinrindenatrophie mit bevorzugtem Befall der Körnerschicht und zahlreichen Heterotopien der Purkinjezellen Herde von Mikrogyrien im Großhirn. CROME und Mitarb. (1960,1963) sprechen sogar ausdrücklich von einem Status spongiosus der weißen und grauen Substanz bei ihrem Fall von Lowe-Syndrom.

Kehren wir schließlich wieder zur Cystathionurie zurück, so finden wir - wie schon oben erwähnt - hier lediglich den von HARRIS erwähnten morphologischen Befund. Schon bezüglich des Lebensalters von 64 Jahren weicht dieser Fall von allen bisher beschriebenen Fällen von Störungen des Aminosäurenstoffwechsels ab. Die Imbezillität war allerdings schon bald nach der Geburt festgestellt worden. Ab dem 8. Lebensjahr hatte sie sich in Anstaltsbehandlung befunden. Offenbar war die Stoffwechselstörung aber mit dem Weiterleben vereinbar gewesen. Der Fall von HARRIS, PENROSE und THOMAS ist insofern von besonderem Interesse, als bei dem ganzen Krankheitsverlauf mit einem narbigem Endzustand zu rechnen war. Leider ist der morphologische

Befund sehr knapp und unzureichend. Ein histologischer Befund aus dem Hirngewebe fehlt überhaupt. Makroskopisch war lediglich eine Abflachung des Balkens und eine relative Verbreiterung (Proliferation) der weißen Substanz der Großhirnhemisphären erwähnt. Der Fall stellt also kein ausreichendes Vergleichsobjekt für unseren Fall dar. Unser Fall stellt damit die erste genauere neuropathologische Beschreibung eines Gehirns bei Cystathionurie dar.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

Auf Grund erhöhter Cystathionwerte im Urin wurde bei einem Säugling die Diagnose einer Cystathionurie gestellt. Mit Werten bis zu 5,91 m MOL/g Kreatinin wurden die in Literaturbeschreibungen von Cystathionurien erwähnten Werte erreicht. Es bestand eine recidivierende schwere respiratorische Acidose. Das Kind starb im Alter von 5 Wochen. Die Obduktion ergab multiple Mißbildungen (Ventrikelseptumdefekt, Mikrognathie, Choanalstenose, Hufeisenniere, Pankreaszyste u.a.). Am Gehirn bestanden Zeichen einer Entwicklungshemmung, ferner leichte spongiöse Auflockerungen in den inneren Rindenschichten. Diese pathologisch-anatomischen Veränderungen wurden mit den bei anderen Aminosäuren-Stoffwechselstörungen bekannten Befunden verglichen. Der Fall stellt die erste neuropathologische Untersuchung bei Cystathionurie dar.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ARONSON, S.M., VOLK, B.W. und EPSTEIN, N.: Morphologic evolution of amaurotic family idiocy. Am. J. Pathol. 31, Nr. 4 609-631 (1955).

2. ARONSON, S.M., SAIFER, A., PERLE, G. und VOLK,B.N.: Cerebrospinal fluid enzymes in central nervous system lipidoses (with particular reference to amaurotic family idiocy). Proc.Soc. exp. Biol. u. Med. 97, 331-334 (1958).

3. ARONSON, S.M., SAIFER, A., KANOF, A. und VOLK, B.W.: Progression of amaurotic family idiocy as reflected by serum and cerebrospinal fluid changes. Am. J. med. 390-401 (1958).

4. BECHAR, M., BORNSTEIN, B., ELIAN, M. and SANDBANK, M.: Phenylketonuria presenting an intermittent progressive course. J.Neurol., Neurosurg. u. Psychiat. 28, 165 (1965).

5. BENDA, C.E.: Development disorders of mentation and cerebral palsies. Grune and Stratton, New York (1952).

6. BERLOW, S.: Studies in cystathioninuria. Am. J. Dis. Child. 112, 135 (1966).

7. BICKEL,H. und GRÜTER, W.: Zum phenylketonurischen Schwachsinn. Am. Nr. 31-32, 1607 (1962).

8. BREMER, H.J., NÜTZENADEL, W. und BICKEL, H.: Dünnschichtchromatographische Methoden zur Erkennung von Aminoacidurien, Aminoacidämien sowie der Galaktosämie. Monatsschr. Kinderheilk. Band 117, Heft 1, 32-37 (1969).

9. BRENTON, D.P., CUSWORTH, D.C. and GAUL, G.E.: Pediatrics. 35, 50 (1965).

10. CARSON, N.A.J., DENT, C.E., FIELD, C.M.B. and GAUL, G.E.: Homocystinuria. J. Pediatr. St. Louis. Vol. 66, No. 3, 565 (1965).

11. CHILDS, B., NYHAN, W.L., BORDEN, M., L. and COOKE, R.E.: Idiopathic hyperglyxinemia and hyperglycinuria: A new disorder of amino acid metabolism. Pediatrics 27, 522 (1961).

12. CORSELLIS, J.A.N.: The pathological report of a case of phenylpyruvic oligophrenia. J. Neurol., Neurosurg. u. Psychiat. 16, 139 (1953).

13. CROME, L. and PARE, C.M.B.: Phenylketonuria. J. Ment. Sc. 106, 862 (1960)

14. CROME, L., DUCKETT, S. et FRANKLIN, A.W.: Congenital cataracts, renal tubular necrosis and encephalopathy in two sisters. Arch. Dis. Childh. 38, 505-515 (1963).

15. CHUTORIAN, A. und ROWLAND, L.P.: Lowe's syndrome. Neurol.(Minneapolis) 16, Nr. 2. 115 (1966).

16. DANCIS, J., LEVITZ, M., MILLER, S. and Westall, R.G.: Maple syrup urine disease. Brit. Med. J. 1959/I, 91 (1959).

17. DANCIS, J., LEVITZ, M. and WESTALL, R.G.: Maple syrup urine disease: Branched-chain keto-aciduria. Pediatrics 25, 72 (1960).

18. DANCIS, J., HUTZLER, J. and LEVITZ, M.: Metabolism of white blood cells in maple syrup urine disease. Biochem. Biophys. Acta (Amst.) 43, 342 (1960).
The diagnosis of maple syrup urine disease by the in vitro study of the peripheral leucocyte. Pediatrics 32, 234 (1963).

19. DIEZEL, P.B. und MARTIN, K.: Die Ahornsirupkrankheit mit familiärem Befall. Virch. Arch. path. Anat. 337, 425 (1964).

20. DIEZEL, P. B.: Hyperglycinaemie (Glycinose) mit familiärer idiopathischer Hyperglycinurie. Verh. dtsch. Ges. Path. 48.Tagung, 155 (Stuttgart 1964).

21. DIEZEL, P.B. and MARTIN, K.: Hyperglycinaemie mit familiärer idiopathischer Hyperglycinurie. Dtsch. Med. Wschr. 91, 2249 (1966).

22. DUNN, H.G., PERRY T.L. and DOLMAN, C.L.: Homocystinuria. Neurology, Minneapolis Vol. 16, No. 4 (1966).

23. FOURMAN, P., SUMMERSCALES, J.W. and MORGAN, D.M.: Cystathionuria from pyridoxine deficiency complicating traitment of hypercalcaemia in a cretin. Arch.Dis.Childt.41, 273 (1966).

24. FRIMPTER, G. W.: Cystathionuria: Nature of defect. Science 149, 1095 (1965).

25. FRIMPTER, G.W., HAYMOVITZ, A. and HORWITH, M.: Cystathioninurie. New Engl. J. Med. 268, 33 (1963).

26. GIBSON, J.B., CARSON, N.A.J. and NEILL, D.W.: Pathological findings in Homocystinuria. J. Clin. Path. 17, 427 (1964).

27. GERITSEN, T. and WAISMAN, H.A.:Science 145, 588 (1964).

28. GJESSING, L.R.: Cystathioninuria and Vanil-lactic-acid-uria, in Recent Results in Cancer Research, Vol. 2 "Neuroblastomas-Biochemical Studies". Springer Verlag, 26-33 (1966).

29. GJESSING, L.R. and MAURITZEN, K.: Cystathioninuria in hepatoblastoma. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 17, 513-514 (1965).

30. GJESSING, L.R.: Cystathioninuria during a load of Thyroxine. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16, 680-681 (1964).

31. HABIB, R., BARGETON, E., BRISSAUD, H.E., RAYNAUD, J. et le BALL, J.C.: Constations anatomiques chez un enfant atteint d'un syndrome de Lowe. Arch. franç. Pédiat., 19, 945-960 (1962).

32. HAGBERG, B., SOURANDER, P. and SVENNERHOLM, L.: Diagnosis of Krabbe's infantile leucodystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 26, 195 (1963).

33. HARRIS, H., PENROSE, L.S. and THOMAS, D.H.H.: Cystathioninuria. Ann. Human. Genet. 23, 442-453 (1959).

34. HOOFT, C., VALCKE, R., HERPOL, J., VAN BOGAERT, L. et GUAZZI, G. C.: Neurologie et Neuropathologie du Syndrome de Lowe. J. Neurol. Sci. 3, 353-373 (1966).

35. JACOB, H.: Angeborener erblicher Schwachsinn einschließlich "befundlose Idiotien" sowie Megalencephalie bei angeborenem Schwachsinn. Hdb. Spez. Pathol. - Anat. u. Hist., Bd. 13, T. IV, 58. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

36. LINNEWEH, F. und EHRLICH, M.: Zur Pathogenese des Schwachsinns bei Phenylketonurie. Klin. Wschr. 40, Heft 5, 225-226 (1962).

37. LINNEWEH, F. EHRLICH, M., GRAUL, E.H. und HUNDESHAGEN, A.: Über den Aminosäuren-Transport bei phenyketonurischer Oligophrenie. Klin. Wschr. 41, Heft 6, 253-255 (1963).

38. MAcKENZIE, D.Y. and WOOLF, L.I.: Maple syrup urine disease. Brit. Med. J. 1959/I, 90.

39. MALAMUD, N.: Neuropathology of Phenylketonuria. Training Grant No. 5 T1 NB 5227-08 from the National Institut of Neuroligical Diseases and Blindness, National Institutes of Health, Public Health Service. (1966).

40. McCANCE, R.A., MATHESON, W.J., GRESHAM, G.A. and Elkington,J.R.: The cerebro-ocular-renal dystrophies: A new variant. Arch. Dis. Child. 35, 240 (1960).

41. MENKES, J.H.: Maple syrup urine disease. Isolation and identification of organic acids in the urine. Pediatrics. 23, 348 (1959).
Maple syrup disease. Maandschr. Kindergeneesk. 28, 54 (19607.
Maple syrup disease and other disorders of keto-acid metabolism. Res. publ. Ass. nerv. ment. Dis. 40, 69 (1962).

42. MONGEAU, J.G., HILGARTNER, M., WORTHEN, H.G. and FRIMPTER, G.W.: Cystathioninuria: study of an infant with normal mentality, thrombocytopenia, and renal calculi. J. Pediat. 69, 1113 (1963).

43. MOORE, S. and Stein, W.H.: J. biol. chem. 211, 907 (1954).

44. NORMAN, R.M.: Diffuse, progressive, metachromatic leucoencephalopathy.Brain 70, 234-250 (1947).

45. NORMAN, R.M., OPPENHEIMER, D.R. and Tingey, A.H.: Histological and chemical findings in Krabbe's leucodystrophy. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 24, 223 (1961).

46. NORMAN, R.M., TINGEY, A.H., NEWMAN, C.G.H. and WARD, S.P.: Tay-Sachs Disease with visceral involvement and its relation to gargoylism. Arch. Dis. Childh. 39, No. 208, 634-640 (1964).

47. NORMAN, R.M., TINGEY, A.H., HARVEY, P.W. and GREGORY, A.M.: Pelizaeus- Merzbacher Disease: A form of sudanophil leucodystrophy. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29, 521 (1966).

48. NYHAN, W.L. und CHILDS, B.: Hyperglycinemia: the turnover rate of glyxine, pool size, and the formation of serine. Proc. Soc. Pediat. Res., Am. J. Dis. Child. 104, 509 (1962).

49. NYHAN, W.L., CHISOLM, J.J. and EDWARDS, R.O.: Idiopathic Hyperglycinuria. J. Pediatr. St. Louis 62, 540 (1963).

50. OKUMURA, N. OTHUKI, S. and KAMEYAMA, A.: Studies on free amino-acids in human brain. Journ. Biochem. (Tokyo) 47, 315 (1960).

51. PEIFFER, J.: Über die metachromatischen Leucodystrophien (Typ Scholz). Arch. Psychiat. Nervenkr. 199, 386 (1959).
- Über die nicht metachromatischen Leucodystrophien. Arch. Psychiat. Nervenkr. 199, 417 (1959).
- Differentiation of various types of leucodystrophy. World Neurol. Minneap. 3, No. 7, 580-601 (1962).

52. PEIFFER, J. und RÜDING, E.Z.: Zur Variationsbreite der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit. Acta Neuropath. 3, 87-107 (1963).

53. PEIFFER, J. und SOLCHER, H.: Zur Morphologie der Ahornsirupkrankheit. Proceedings of the V.th international congress of Neuropathology. Zürich Sep. 1965.

54. PERRY, T.L., ROBINSON, G.C., TEASDALE, J.M. and HANSEN, S.: Concurrence of cystathioninuria, nephrogenic diabetes insipidus and severe naemia. New Engl. J. Med. 276, 721, (1967).

55. POSER, C.M. and VAN BOGAERT, L.: Neuropathological observations in PKU. Brain, 82, 1 (1959).

56. SANDER, G.: Zur pathologischen Anatomie und Pathophysiologie des Gehirns bei der phenylpyruvischen Idiotie. Inaug.-Diss. Zürich (1951).

57. SCHAFER, I.A., SERIVER, C. and EFRON, M.L.: Multiple congenital anomalies in a family with an error in proline metabolism. Am. J. Dis. Childr. 102, 631 (1961).

58. SHIMIZU, H., KAKIMOTO, Y. and SANO, I.: A method of determination of cystathionine and its distibution in human brain. J. Neurochemistry, Osaka, Japan 13, 65 (1966).

59. SCHMIDT, G.W., BENECKE, G. und PEIFFER, J.: Über einen diätetisch langfristig behandelten Säugling mit Valin-Leucin-Urine und Debilität (Ahornsirupurin-Krankheit). Hel. paediat. Acta 20: 147, (1965).

60. SCHOLZ, W.: Contribution a l'anatomie pathologique du système nerveux central dans l'oligophrénie phénylpyruvique. L'Encéphale, 46, 668 (1957).

61. SCHREIER, K. und MÜLLER, W.: Idiapathische Hyperglycinämie (Glycinose). Dtsch. Med. Wschr. 89, 1739 (1964).

62. SCRIVER, C.R. and HUTCHISON, J.H.: The vitamin B_6 deficiency syndrome in human infancy: Biochemical and clinical observations. Pediatrics 31, 240 (1963).

63. SEITELBERGER, F.: Die Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. Wiener Zeitschr. f. Nervenheilk. 9, 228-289 (1954).

64. SEITELBERGER, F., VOGEL, G. und STEPAN, H.: Spätinfantile amaurotische Idiotie. Arch. Psychiat.Nervenkr. 196, 154-190 (1957).

65. SEITELBERGER, F. und NAGY, K.: Zur Histopathologie und Klinik der Spätform von amaurotischer Idiotie. Dtsch.Nervenheilk.177, 577-596 (1958).

66. SEITELBERGER, F.: Histochemistry of demyelinating disease proper include allergic encephalomyelitis and Pelizaeus-Merzbacher's disease. In: J.N. Cumings: Modern scientific aspects of Neurology. London: E. Arnold Publ. Ltd. (1960).

67. SEITELBERGER, F., JACOB, H., PEIFFER, J. and COLMANT, H.J,: Die Myoklonuskörperkrankheit. Eine angeborene Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Klinisch-pathologische Studie an fünf Fällen. Fortschr. Neurol. Psychiat. 32, Heft 7, 305-345 (1964).

68. SHAW, K.N.F., LIEBERMAN, E., KOCH, R. and DONELL, G.N.: Cystathioninuria. Amer. J. Dis. Child. 113, 119 (1967).

69. SHI MING CHOU and WAISMANN, Harry A.: Spongy degeneration of the central nervous System. (Case of Homocystinuria). Arch. Path. 79, (1965).

70. SILBERMAN, J., DANCIS, J. and FEIGIN, I.: Neuropathological observation in maple syrup urine disease: Branched-chain ketoaciduria. Arch. Neurol. 5, 351 (1961)

71. SPACKMANN, STEIN, W.H. and MOORE, S.: Analyt. Chem. 30, 1185 (1958).

72. TADA, K., YOSHIDA, T., MORIKAWA, T., MINAGAWA, A., WADA, Y., ANDO, T. und SHIMURA, K.: Tohoku J. exp. Med. 80, 2(8 (1963).

73. TALLAN, H., MOORE, S. and STEIN, W.H.: L-Cystathione in human brain. J. biol.chem. 230, 707 (1958).

74. VOÛTE, S.A. and WADMAN, S.K.: Cystathioninuria in hepatoblastoma. Clin. Chim. Acta 22, 373-378 (1968).

75. WHELAN, D.T. and SCRIVER, C.R. Cystathioninuria and renal iminoglycinuria in a pedigree. New Engl. J. Med. 278, 924 (1968).

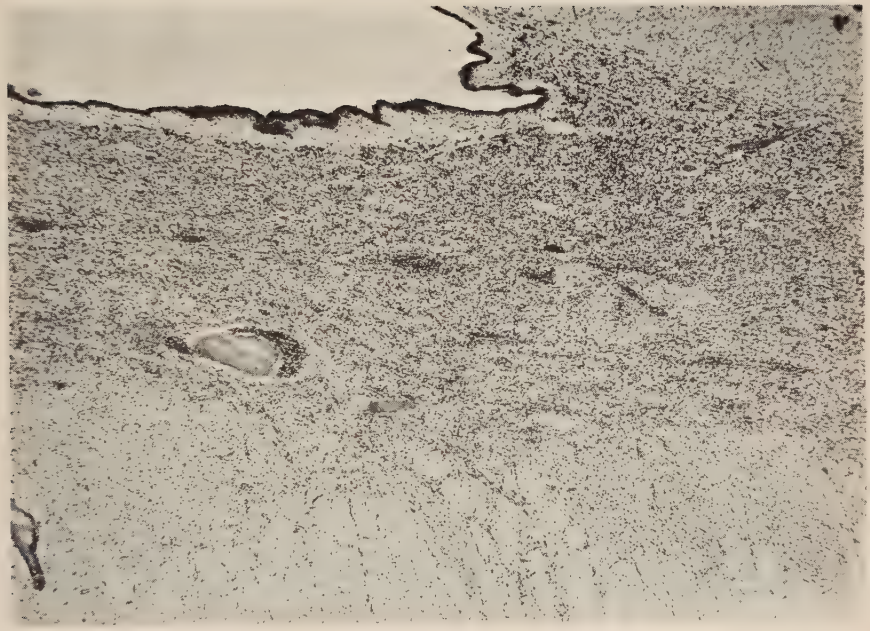


Abb. 1
Noch sehr zellreiches Keimlager am Ventrikelwinkel.

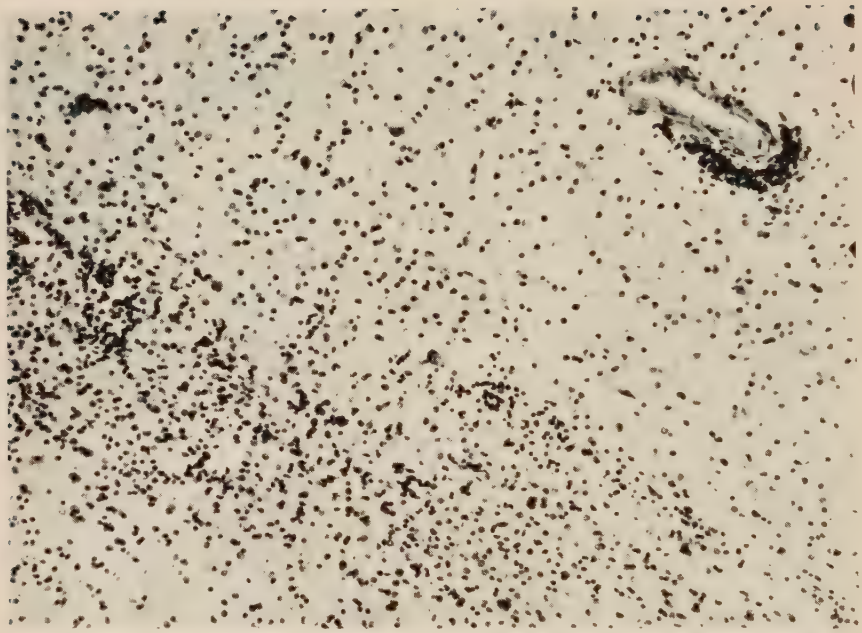


Abb. 2

Glio- und Neuroblastenansammlungen und perivaskuläre Keimlager. (Keine entzündlichen Infiltrate)

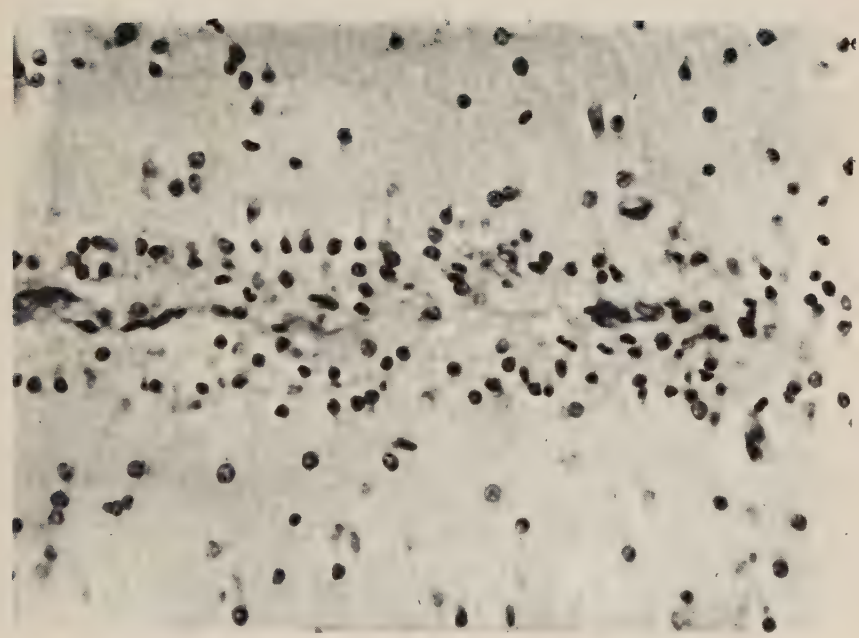


Abb. 3

Mangelhafte Lösung benachbarter Rindenabschnitte mit Verflechtung von Glia- und Bindegewebsfasern und Resten der subpialen Keimschicht.

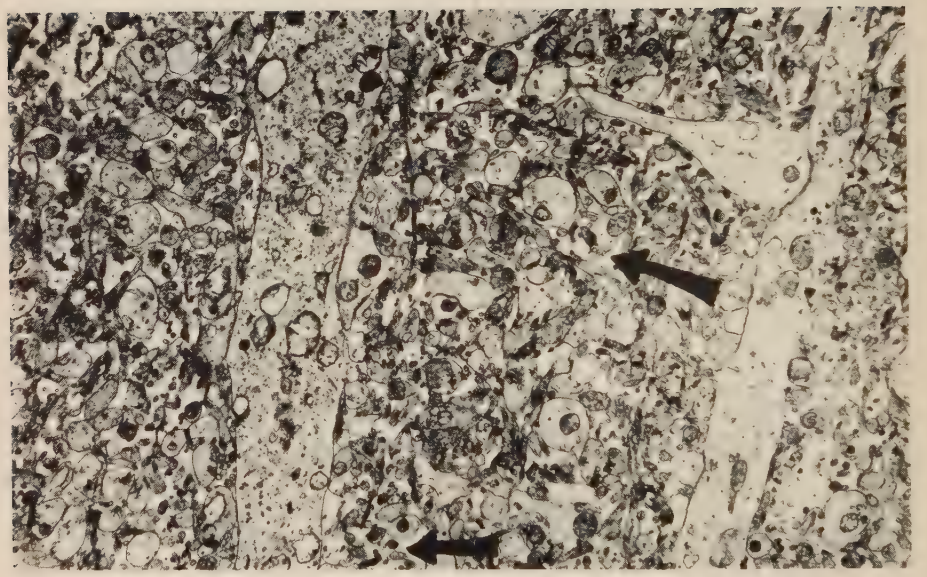


Abb. 4

Allgemeine Dissoziation der Zellfortsätze im Neutropil, Erweiterung der extracellulären Räume. (→)
Neg. Nr. 7780 Verg. 7 000 : 1

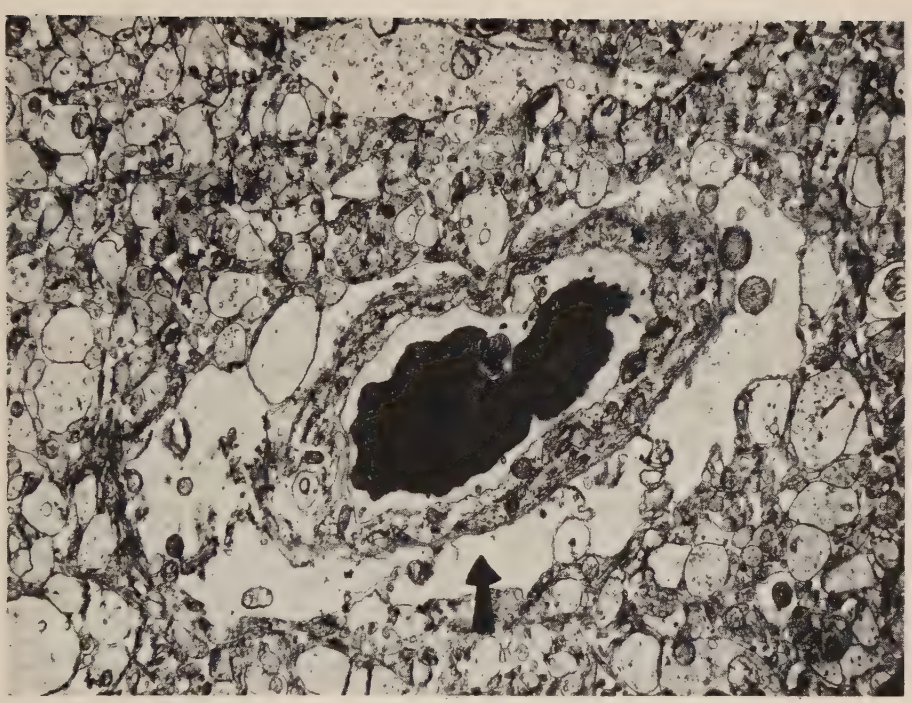


Abb. 5

Mäßige Schwellung perivasculärer Astrocytenfortsätze. (→)
Neg. Nr. 6987 Verg. 7000 : 1

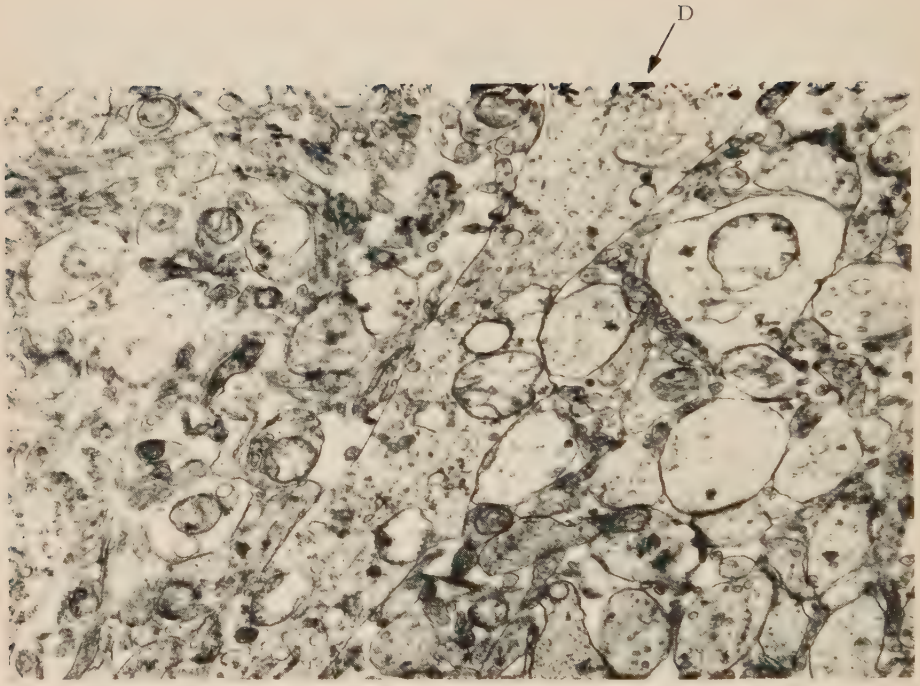


Abb. 6

Ausschnitt aus dem Neuropil der Hirnrinde.
Fortsatz eines Dendritten (D →) entlang diesem Zellfortsatz keine Synapsen.
Im Neuropil nur ganz vereinzelt. (S →)
Neg. Nr. 6967 Verg. 15 000 : 1

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. J. Peiffer bin ich aufrichtig dankbar für die Stellung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Stoffes.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Betke und Herrn Dr. med. Bremer, beide jetzt in München, für die freundliche Überlassung der klinischen Angaben, Herrn Professor Dr. med. Bohle, dem Direktor des pathologischen Institutes der Universität Tübingen, für die Überlassung des Sektionsberichtes und Herrn Doz. Dr. med. Schlote für die Unterstützung am Elektronenmikroskop.

Lebenslauf

Am 29. Januar 1941 wurde ich, Nobushige Nakayama, als Sohn des Geschäftsführers Kensuke Nakayama und seiner Ehefrau Syukuko, in Okayama in Japan geboren.

Von 1948 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Okayama in Japan, von 1953 bis 1956 die Mittelschule in Tokyo und von 1956 bis 1959 die Keio-High-School in Tokyo, wo ich im März 1959 das Abitur ablegte. Im April 1959 schrieb ich mich in der juristischen Fakultät der Universität Keio in Tokyo ein, wo ich im Februar 1963 das juristische Staatsexamen ablegte.

Im Mai 1963 schrieb ich mich an der Medizinischen Fakultät Tübingen ein. Die gesamte medizinische Ausbildung erhielt ich an der Universität Tübingen. 1964 legte ich dort die naturwissenschaftliche und 1965 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Februar 1969 bestand ich das Medizinische Staatsexamen.